

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09763

研究課題名(和文) 口腔内超音波診断法による口腔癌の浸潤深度評価の標準化

研究課題名(英文) Standardization of the assessment of the depth of invasion in oral cancer using intraoral ultrasonography

研究代表者

林 孝文 (Hayashi, Takafumi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：80198845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：UICC・AJCC(第8版)の口腔癌のTNM分類において、T分類に深達度(Depth of invasion: DOI)の概念が導入された。DOIは、病理組織学的には隣接する正常粘膜上皮の基底膜を結んだ仮想線から癌浸潤の最深部までの距離とされるが、臨床的にはこれが明示されておらず、評価法は未策定である。本研究における単施設及び多施設の後方視的な研究や、CT・MRIとの比較検討の結果、音響カップリング材を併用した口腔内超音波走査によるT1/T2舌扁平上皮癌のDOI計測は、病理組織学的DOIを非侵襲的に術前に高精度に予測でき、基本的な検査法になりうると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の予後を規定する頸部領域リンパ節転移に、原発巣の深達度が関連するとされている。本研究により、T1・T2の舌扁平上皮癌の深達度(Depth of invasion: DOI)の計測において、音響カップリング材を併用した口腔内超音波診断法に高い有用性が認められ、病理組織学的DOIと比較した場合にその診断精度はCTやMRIを凌駕していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In current TNM classification (8th edition) of oral cavity cancer, depth of invasion (DOI) has been incorporated into T staging. DOI is defined as the depth of tumor by dropping a “plumb line” to the deepest portion of the tumor from the level of the basement membrane of the normal mucosa closest to the tumor. Based on those retrospective single-institutional and multi-institutional studies including a comparative study using CT and MRI, it was suggested that intraoral ultrasonography with acoustic coupling polymer gel could be a promising method for the measurement of DOI in T1/T2 tongue squamous cell carcinoma with a sufficient accuracy.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：口腔癌 舌癌 深達度 DOI 超音波診断 口腔内走査 音響カップリング材 標準化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

口腔癌の予後を規定する頸部所属リンパ節転移に関連する重大な因子として、癌の浸潤の深さが広く知られている。2017年に国際対がん連合(UICC)第8版および米国がん合同委員会(AJCC)第8版のTNM病期分類において、腫瘍の表面的な広がりに加え深達度(depth of invasion, DOI)の概念が加わり、本邦でも口腔癌取り扱い規約第2版において導入された。DOIは病理組織学的に隣接する正常粘膜基底膜の仮想平面から腫瘍の最深部までの距離と定義されている。口腔内超音波診断法は浸潤先端を特定でき、早期舌癌に対する浸潤範囲の評価における有用性が認められているが、粘膜上皮基底膜は超音波画像上で明確に規定されておらず、DOI計測手法に関する検討は十分でない。研究代表者らは、口腔内超音波診断法においても、この定義に準拠して癌周囲の正常粘膜基底膜の仮想線から癌の最深部までの垂直的距離をDOIとする定義を提唱してきた。音響カップリング材を介さず直接探触子を癌に接触させる場合には、超音波画像の特性上、探触子表面に密着した粘膜上皮層は画像化が困難となる。そこでこれまで代表者らは、高分子ゲル音響カップリング材の応用を提案してきた(Hayashi T. Jpn Dent Sci Rev 2012)。

2. 研究の目的

本研究は、平成30(2018)年度~令和3(2021)年度の研究期間4年間を通じて、口腔内超音波診断法でDOIを決定する上で基準となる粘膜上皮基底膜を再現性よく特定することが可能か、そのために必要となる最適な音響カップリング材の選択と使用法ならびに撮影条件は何かを明らかにし、DOI計測に口腔内超音波検査が必須ツールとなることを想定して基礎的・臨床的検討を行い、その診断精度とともに適切な撮影条件を明らかにするものである。最終目標は、口腔内超音波診断法を用いたDOIの計測手法を確立することであり、簡便かつ非侵襲的に口腔癌の画像DOIを評価する手法を提案し普及を目指す。

3. 研究の方法

(1) 2018~2019年度においては、口腔癌原発巣のDOIの計測における口腔内超音波診断法の標準化に向けた精度確保のため、超音波診断装置評価用ファントムを購入し、口腔内走査に用いる探触子における画質の最適化を検討した。さらに、新潟大学倫理審査委員会承認(承認番号2018-0031・研究期間:2019年6月21日~2020年3月31日)のもと、2013年4月から2018年3月までの5年間に高分子ゲル音響カップリング材を併用した口腔内超音波検査によるDOI計測を行い、腫瘍切除術が施行され病理組織学的なDOIと比較検討しえた舌扁平上皮癌35症例を対象として、DOI診断精度の統計学的な再検討を行った。対象は男性19例・女性16例、年齢は最高85歳・最低38歳・平均63.3歳、TN分類ではT1N0が19例・T2N0が16例であった。病理組織学的DOIが10mmをこえる症例は除外した。超音波診断装置には、富士フイルム(日立)社製HIVISION Preirusとホッケースティック型術中用小型リニア探触子EUP-O54Jを使用した。探触子の表面に高分子ゲル音響カップリング材(タキロン社製ソナゲル・八十島プロシード社製エコーゲルパッド、厚さ3mmあるいは5mm)を載せ、食品用ラップで包み、舌癌の表面に接触させて超音波画像取得を行った。DOI計測は、癌の周囲正常粘膜上皮層と粘膜下層の境界部を結んだ仮想線から癌浸潤の最深部までの距離とした。

(2) 2020年度においては、新潟大学倫理審査委員会承認(承認番号2019-0167・研究期間:2019年9月18日~2021年3月31日)のもと、本学を主たる研究機関とする多施設共同研究(本学を含めて6施設;新潟大学、日本歯科大学新潟生命歯学部、東京医科歯科大学、福岡歯科大学、愛知学院大学、広島大学)を行った。腫瘍切除術が施行され病理組織学的DOIと比較検討しえた舌扁平上皮癌患者333名(男性205名・女性128名、最高98歳・最低22歳・平均61.3歳)を対象として、DOI診断精度の統計学的な再検討を行った。

(3) 2021年度においては、新潟大学倫理審査委員会承認(承認番号2019-0219・研究期間:2019年10月4日~2021年3月31日)のもと、腫瘍切除術が施行された舌扁平上皮癌患者48名(男性28名・女性20名、最高90歳・最低23歳・平均65.7歳)を対象として、病理組織学的な深達度(DOI)を基準として口腔内超音波診断法におけるDOI、CTにおけるDOI、MRIにおけるDOIの診断精度を比較した。

4. 研究成果

(1) 2018~2019年度においては、新潟大学倫理審査委員会承認番号2018-0031の研究の結果、口腔内超音波診断法によるDOI(口腔内超音波DOI)の平均値は3.8mm、病理組織学的DOIの平均値は3.9mmであり、口腔内超音波DOIと病理組織学的DOIの相関は統計学的に有意であった(図1, Spearmanの順位相関係数=0.907; $p < 0.001$)。また口腔内超音波DOIと病理組織学的DOIの差の平均値は0.1mmであり、Bland-Altman plot分析における95%一致限界は-2.2mmから1.9mmと非常に高い一致をみた(図2)。これに対する説明として、標本固定により病理組織は若干収縮し深達度の値が小さくなるはずであるが、口腔内超音波検査と手術までの期間(1~58日)に少なからず腫瘍の増大があった可能性があり、これらが相殺された結果として両DOIに高い一致が得られたことが考えられた。

本研究の成果は、第 73 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会（2019 年 4 月 20 日・川崎市）、日本超音波医学会第 92 回学術集会（2019 年 5 月 26 日・東京）、第 22 回国際歯顎顔面放射線学会（2019 年 8 月 23 日・フィラデルフィア）、第 64 回日本口腔外科学会総会・学術大会（2019 年 10 月 26 日・札幌市）で発表した。

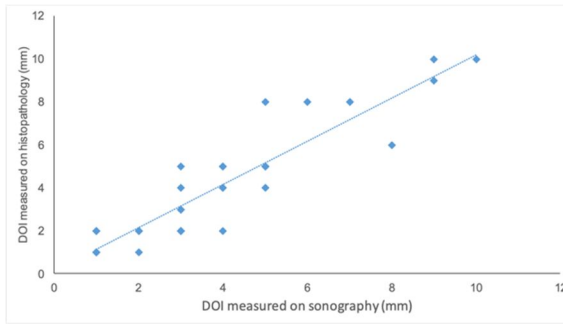


図 1 口腔内超音波 DOI と病理組織学的 DOI の相関

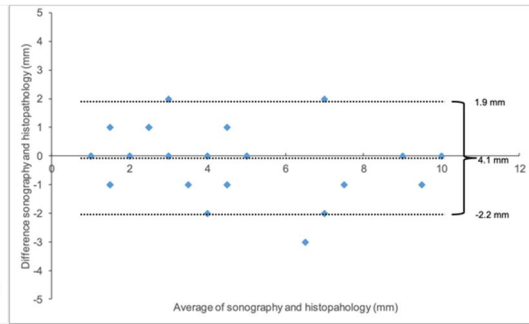


図 2 Bland-Altman plot 分析

(2) 2020 年度においては、新潟大学倫理審査委員会承認番号 2019-0167 の研究の結果、口腔内超音波 DOI と病理組織学的 DOI の間に、相関係数 $r=0.91$ と非常に高い相関が認められた(図 3)。また Bland-Altman Plot 分析では、bias=0.37 mm、95% 信頼区間は-3.64 mm から 4.44 mm の範囲であり、口腔内超音波 DOI と病理組織学的 DOI の平均が 10 mm 以下では比例誤差はほとんど認められなかった(図 4)。平均して口腔内超音波 DOI は病理組織学的 DOI と比較して若干過大評価であるが、その固有誤差は 1 mm 未満であり、DOI が 10 mm 以下の場合には口腔内超音波診断法により正確な DOI の測定が可能である可能性が示された。一方、各施設における口腔内超音波 DOI と病理組織学的 DOI の誤差の比較では施設間に有意差が認められた。いずれの施設でもホッケースティック型探触子が使用されていたが、音響カップリング材等の使用状況は各施設で異なっており、これが有意差の原因となった可能性が示唆された。

本研究の成果は、第 39 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（2021 年 1 月 28 日～2 月 21 日・web 開催）で発表した。

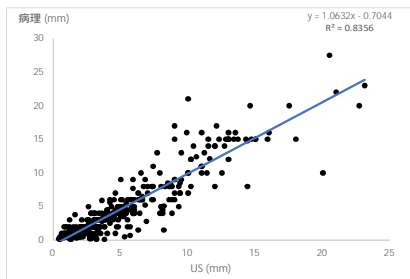


図 3 口腔内超音波 DOI と病理組織学的 DOI の相関

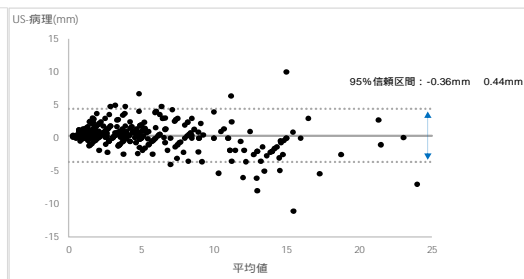


図 4 Bland-Altman plot 分析

(3) 2021 年度においては、新潟大学倫理審査委員会承認番号 2019-0219 の研究の結果、Bland-Altman plot 分析により、病理組織学的な DOI と比較して口腔内超音波 DOI は平均 0.2 mm の過大評価に過ぎなかったが、CT と MRI における DOI は平均 2～3 mm の過大評価がみられた。口腔内超音波 DOI での Spearman の順位相関係数は 0.83 と高い相関が認められ、T1・T2 の舌扁平上皮癌の術前画像診断による DOI 計測に関しては、音響カップリング材を併用した口腔内超音波診断法が最も正確と判断された。

本研究の成果は、第 23 回国際歯顎顔面放射線学会（2021 年 4 月 28 日～5 月 1 日・web 開催）で発表し、国際英文誌に掲載された。研究期間全体を通じて、口腔癌の DOI 計測における音響カップリング材を併用した口腔内超音波診断法の有用性をより明確化することができ、今後の多機関共同研究の足掛かりを構築することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hayashi Takafumi, Takamura Masaki, Kobayashi Taichi, Nikkuni Yutaka, Katsura Kouji	4. 巻 -
2. 論文標題 Regarding the acoustic coupling medium for the estimation of the depth of invasion in tongue squamous cell carcinoma on intraoral sonography with special reference to the interpretation of normal mucosal structure: A literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/osi2.1110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 林 孝文, 小林太一, 高村真貴, 曾我麻里恵, 新國 農, 勝良剛詞	4. 巻 35
2. 論文標題 顎口腔・歯科領域の画像診断と放射線治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 387-391
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takamura Masaki, Kobayashi Taichi, Nikkuni Yutaka, Katsura Kouji, Yamazaki Manabu, Maruyama Satoshi, Tanuma Jun-ichi, Hayashi Takafumi	4. 巻 38
2. 論文標題 A comparative study between CT, MRI, and intraoral US for the evaluation of the depth of invasion in early stage (T1/T2) tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 114~125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11282-021-00533-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Taichi, Hayashi Takafumi, Takamura Masaki, Soga Marie, Nikkuni Yutaka, Katsura Kouji	4. 巻 -
2. 論文標題 A phantom study regarding the formation mechanism of mucosal epithelial echo on intraoral ultrasonography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/osi2.1129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小林太一, 林 孝文, 田沼順一, 小椋一郎, 岡田康男, 湯浅賢治, 白石朋子, 有地淑子, 杉田好彦, 富岡寛文, 小西 勝
2. 発表標題 共同研究委員会WG3（口腔癌D01の画像評価）の進捗報告
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 孝文
2. 発表標題 口腔顎顔面領域の超音波診断の現状と将来
3. 学会等名 第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 孝文, 曾我麻里恵, 小林太一, 高村真貴, 新國 農, 勝良剛詞, 丸山 智, 田沼順一
2. 発表標題 高分子ゲル音響カップリング材を併用した舌癌の口腔内超音波検査による深達度計測
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Takamura M, Kobayashi T, Nikkuni Y, Katsura K, Maruyama S, Yamazaki M, Tanuma J
2. 発表標題 Accuracy of intraoral sonography in measurement of depth of invasion in superficial tongue carcinoma
3. 学会等名 22nd International Congress of Dental and Maxillofacial Radiology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 孝文
2. 発表標題 口腔癌の診断基準～画像診断の立場から
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林太一, 林 孝文, 池真樹子, 新國 農, 勝良剛詞, 西山秀昌, 田中 礼
2. 発表標題 口腔内超音波走査における粘膜上皮層に関するファントムを用いた基礎的検討
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 孝文
2. 発表標題 口腔顎顔面領域の超音波診断の現状と将来
3. 学会等名 第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takamura M, Kobayashi T, Nikkuni Y, Katsura K, Yamazaki M, Maruyama S, Tanuma J, Hayashi T
2. 発表標題 A comparative study between CT, MRI, and intraoral us for the evaluation of the depth of invasion in early stage (T1/T2) tongue squamous cell carcinoma
3. 学会等名 The 23rd International Congress of DentoMaxilloFacial Radiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林太一
2. 発表標題 口腔内超音波検査による舌癌のDOI画像評価
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 足立雅利，太田嘉英，大鶴 洋，桐田忠昭，楠川仁悟，栗田 浩，後藤 温，佐々木朗，佐藤一道，仙波伊知郎，高橋浩二，中山英二，野村武史，林 孝文，林 隆一，原田浩之，藤原崇志，不破信和，三浦雅彦，柳下寿郎，相原守夫，湯浅秀道	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 253
3. 書名 口腔癌診療ガイドライン2019年版	

1. 著者名 林 孝文，高村真貴，小林太一，曾我麻里恵，新國 農，勝良剛詞，田中 礼，勝又明敏，神部芳則	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 161
3. 書名 歯科臨床画像診断のチェックポイント	

1. 著者名 太田嘉英，野口忠秀，長塚 仁，有地榮一郎，上田倫弘，鶴澤成一，大倉正也，桐田忠昭，林 孝文，林隆一，伏見千宙，不破信和，本間義崇，三浦雅彦，森 泰昌，柳下寿郎，八木原一博，柳本惣市，山城正司，原田浩之，長谷川和樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 170
3. 書名 口腔癌取扱い規約 [第2版]	

〔産業財産権〕

〔その他〕

臨床研究に関する情報「口腔内超音波診断法による口腔癌の浸潤深度評価の標準化」
<http://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~radiology/clin/D01.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------